ITEM 330 : ANTI-HYPERTENSEURS

GÉNÉRALITÉS

- **Le traitement de 1ère intention de l'hypertension artérielle** repose sur l'utilisation des 5 principales classes qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus, qui sont, par ordre d'ancienneté : **les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2 (ARA2)**
- **Important :** Dans le cadre d'un traitement anti-hypertenseur, les bêta-bloquants ne sont désormais plus à introduire en première intention (seulement si CI ou intolérance aux autres classes) car ils ont montré une moindre protection vis-à-vis du risque d'AVC chez les hypertendus. Ils restent indiqués dans d'autres situations en première intention
- ***NB :*** *cette fiche présente chaque classe médicamenteuse avec les indications, contre-indications, effets indésirables… mais la stratégie de traitement concernant l'association et l'escalade thérapeutique du traitement antihypertenseur est détaillée dans la fiche sur l'HTA*

DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE

Diurétique thiazidique = inhibiteur du symporteur Na/Cl au niveau du tube contourné distal rénal
- Effets associés : altération des capacités de dilution, perte rénale de potassium, réduction de l'excrétion urinaire de calcium
- Effet natriurétique (modéré : 90% de réabsorption au niveau du tube contourné proximal) → diminution des volumes extracellulaires et stimulation du système rénine-angiotensine
- Abaissement des résistances périphériques (mécanisme mal déterminé)

NB : diurétiques de l'anse et épargneurs de potassium sont traités en fin de fiche n'étant pas des ttt de 1ère intention de l'HTA

Indic.	- Hypertension artérielle (1ère intention) - Œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique (le plus souvent alors en association avec un diurétique épargneur de potassium)
Mol.	- **Hydrochlorothiazide** (Esidrex®) - **Indapamide** (Fludex®) - **Ciclétanine** (Tenstaten®)
EI	- **Hypokaliémie** et **alcalose métabolique** : fréquent (moins que les diurétiques de l'anse) - **Hyponatrémie** : surtout chez le sujet âgé avec régime hyposodé et prise de boisson abondante - **Déplétion volémique** - **Hypercalcémie** : réabsorption de calcium rénale par diminution du Na+ intra-cellulaire (co-transporteur Na^+/Ca^{2+}) - **Hyperuricémie** : fréquente, généralement asymptomatique - **Intolérance au glucose**, **hypercholestérolémie** et **hypertriglycéridémie** : fréquent, modéré, souvent transitoire - **Réaction immuno-allergique** (attention : les thiazidiques sont des **dérivés des sulfamides**) - **Cancer basocellulaire et spinocellulaire** de la peau et des lèvres : rare, dose dépendant
CI	- **Allergie aux sulfamides** - **Obstacle sur les voies urinaires** - **Insuffisance rénale < 30 ml/min** (contre-indication relative) - Trouble hydroélectrolytique : **hyponatrémie, hypokaliémie**
Interact°	- **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale - **Médicament à risque de torsade de pointe** : potentialisation par hypokaliémie - **Digitaliques** : augmentation de la toxicité par hypokaliémie - **Produit de contraste iodé, AINS, diurétique** : déplétion sodée, risque d'insuffisance rénale aiguë
Surveilla	- **Modalités de surveillance** (pour les diurétiques en général) **:** . Clinique, poids, état d'hydratation, pression artérielle, hypotension orthostatique, pli cutané . Biologique : kaliémie, natrémie, créatininémie, calcémie chez certains patients sous thiazidiques, acide urique . ECG si hypo ou hyperkaliémie

BLOQUEUR DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE = IEC/ARA2

- **Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)** : inhibition compétitive de l'enzyme de conversion au niveau vasculaire diminuant la conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et augmente les concentrations de bradykinine
- **Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)** : inhibition compétitive des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2
- Effet antihypertenseur par diminution des résistances artérielles périphériques et de la rétention hydrosodée (baisse de l'aldostérone), sans augmentation de la fréquence cardiaque ou du tonus sympathique

Indications

IEC

- **Hypertension artérielle**
- **Insuffisance cardiaque** avec dysfonction systolique (= à FEVG abaissée)
- **Néphropathie** glomérulaire protéinurique
- **Post-infarctus** du myocarde récent
- Ramipril : Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients athéromateux ou diabétiques avec facteurs de risque

ARA2

- **Hypertension artérielle** (en pratique plutôt en 2nde intention par rapport aux IEC)
- Candésartan, losartan et valsartan : **insuffisance cardiaque** avec dysfonction systolique en cas de contre-indication ou intolérance aux IEC
- Irbésartan, losartan : **Néphropathie** diabétique protéinurique avec HTA
- Valsartan : **Post-infarctus** du myocarde récent
- Telmisartan : Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients athéromateux ou diabétiques avec atteinte d'organe cible
- **Hyperaldostéronisme secondaire** à un traitement diurétique ou à un état œdémateux
- Thérapeutique adjuvante de la myasthénie pour réduire les besoins en potassium

Molécules

IEC -pril

- **Enalapril** (Renitec®)
- **Perindopril** (Coversyl®)
- **Ramipril** (Triatec®)
- Bénazépril
- Captopril
- Cilazapril
- Fosinopril
- Imidapril
- Lisinopril
- Moexipril
- Quinapril
- Zofénopril
- Trandolapril

ARA2 -sartan

- **Candésartan** (Atacand®, Kenzen®)
- Telmisartan
- **Irbésartan** (Aprovel®)
- **Olmesartan** (Alteis®, Olmetec®)
- **Valsartan** (Tareg®, Nisis®)
- **Losartan** (Cozaar®)
- Eprosartan

EI

- **Hypotension orthostatique** (fréquent)
- Possible **chute brutale de la TA** après la 1ère prise si stimulation préalable du SRA (insuffisance cardiaque…)
- **Toux** aux IEC = liée à l'accumulation de bradykinine et de substance P (fréquent = 5 à 20%) : toux irritative sèche, non positionnelle, survenant dans les **1 à 6 semaines**, régressive **4 jours** après arrêt => changer pour un ARA2
  ➝ A distinguer d'une toux secondaire à l'insuffisance cardiaque : **toux de décubitus**
- **Hyperkaliémie** : principalement en cas d'insuffisance rénale, prise concomitante de K+ ou d'épargneur potassique
- **Diminution de la fonction rénale** : ↗ transitoire de la créatininémie < 10-15%
- **Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle**
- **Angiocœdème angioneurotique** : plus fréquent avec les IEC (0,1 à 0,5%)
- **Fœtopathie au 2e et 3e trimestre** : **oligoamnios, hypoplasie pulmonaire, RCIU, dysgénésie rénale, anurie**
- Captopril : **modification du goût**, **rash cutané**, **neutropénie**, **agranulocytose**

CI

- **Antécédent d'œdème angioneurotique** (IEC)
- **Grossesse :** CI aux 2 classes
- **Sténose bilatérale de l'artère rénale** (ou unilatérale sur rein unique)
- **Hyperkaliémie > 6**

➝ L'insuffisance rénale n'est pas une CI mais diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale **< 30 ml/min**

Interactions

- **AINS, diurétique épargneur de potassium, sels de potassium** : risque augmenté d'hyperkaliémie donc kaliémie à contrôler dans le ttt de l'IC où spironolactone/éplérone sont associés aux IEC/ARA2
- **Produit de contraste iodé, AINS, diurétique** : déplétion sodée, risque d'insuffisance rénale aiguë
- Lithium : risque d'augmentation de la lithémie par augmentation de la réabsorption tubulaire proximale
- Diurétiques de l'anse ou thiazidiques : attention au risque d'hypoTA et/ou d'IRA si déplétion sodée

Surveillance

- Si **SRAA fortement stimulé** (IC, diurétiques à fortes doses, régimes désodés sévères, hypovolémie, diarrhées, vomissements) : risque d'HypoTA sévère à l'introduction => correction des facteurs + prescription doses modérées sous surveillance clinique (PA) et biologique (kaliémie, créatininémie)
- Si **fonction rénale fragile** et dépendante du SRAA (IC congestive, atteinte rénale sous-jacente comme la sténose bilatérale des artères rénales) : risque d'hypoTA sévère et d'insuffisance rénale aiguë
- **Adapter la posologie** si IR sévère avec DFG < 30 ml/min
- **Anesthésie** : interruption recommandée la veille de l'intervention (sauf si indiqué pour ttt de l'IC)
- L'injection de **PCI** (risque d'IRA majoré) : interrompre le traitement 24 heures avant.

BÊTABLOQUANT

- **β-bloquant** = antagoniste compétitif β-adrénergiques des catécholamines, ils sont classés en fonction de leur sélectivité relative pour les récepteurs β1 et β2
- Certains β-bloquants possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque limitant leur effet bradycardisant au repos et les risques d'aggravation des phénomènes de Raynaud
- Effets cardiaques :
  . Bradycardie = **chronotrope** négatif
  . ↘ Contractilité cardiaque = **inotrope** négatif
  . ↘ Conduction cardiaque = **dromotrope** négatif
  . ↘ Excitabilité cardiaque = **bathmotrope** négatif
  . ↘ Débit cardiaque
- Autres effets :
  . Blocage β2 bronchique : **bronchoconstriction**
  . Blocage β2 vasculaire : **libère le tonus α vasoconstricteur**
  . **Stimulation du péristaltisme digestif**
  . **Inhibe la sécrétion de rénine et aldostérone** = effet IEC-like
  . Interfère avec le **métabolisme lipidique** et **glycémique**
- Différents mécanismes d'action :
  . Voie systémique : cardiosélectifs (avec ou sans activité sympathomimétique intrinsèque), non sélectifs (avec ou sans activité sympathomimétique intrinsèque)
  . Voie locale en collyres = antiglaucomateux

Indications

- **Cardiovasculaires :**
  . **Angor, IDM**
  . **Troubles du rythme** auriculaires et ventriculaires
  . **Cardiomyopathie** hypertrophique
  . **Insuffisance cardiaque** : métoprolol, bisoprolol, carvédilol et nébivolol
  . **Hypertension artérielle** : par rapport aux autres médicaments antihypertenseurs, les β-bloquants sont équivalents dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs, mais efficacité moindre pour prévention de l'AVC.
  Les β- bloquants ne représentent **plus une thérapeutique de 1ère ligne** dans le traitement de **l'HTA essentielle** mais ils seront utilisés en 1ère intention chez les patients hypertendus présentant une coronaropathie, en post- infarctus du myocarde, dans l'insuffisance cardiaque ou encore en cas de nécessité de contrôle de la fréquence cardiaque.
- **Autres indications :**
  . **Glaucome** chronique à angle ouvert, en première intention (administration locale sous forme de collyre).
  . **Migraine** : traitement de fond en première intention (métoprolol, propranolol).
  . **Thyrotoxicose** : traitement adjuvant
  . Traitement des manifestations somatiques de **l'anxiété**
  . Traitement préventif des ruptures de **varices œsophagiennes**

Prescription

- **Choix :**
  . β-bloquant de l'insuffisance cardiaque (efficacité prouvée): **nébivolol**, **carvédilol**, **bisoprolol**, **métoprolol**
  . Indication non cardiaque (hyperthyroïdie, migraine, anxiété, tremblement essentiel, prévention de rupture de varice œsophagienne…) : β-bloquant non cardio-sélectif = **propranolol**
  . FC de repos basse ou AOMI : privilégier un β-bloquant avec effet sympathomimétique intrinsèque
- **Débuter à faible posologie** (surtout chez le sujet âgé), augmentation progressive de posologie
- **Objectifs** = critères cliniques de β-blocage : **FC de repos < 60 bpm** et/ou **FC d'effort < 110 bpm**
- **Jamais d'arrêt brutal** : risque de **rebond** (surtout chez le coronarien) par up-régulation des récepteurs β au niveau du myocarde (augmentant l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline) : tachycardie, HTA, sueurs, nervosité

Molécules

- **β1-sélectivité** = **cardio-sélectivité** : stimulation préférentielle β1 > β2
- **Activité sympathomimétique intrinsèque** (**acébutolol, pindolol**) : agoniste partiel → réduit l'effet au repos
- **Effet vasodilatateur périphérique** :
  . Blocage associé des récepteurs α1-adrénergiques : **labétalol**
  . Autres mécanismes vasodilatateurs : **céliprolol, cartéolol, nébivolol**
- Physico-chimique :
  . **Lipophilie** : élimination hépatique, demi-vie courte, passage encéphalique (cauchemars)
  . **Hydrophilie** : élimination rénale, demi-vie longue, peu de passage encéphalique

SYSTÉMIQUES **β1-sélectif = cardio sélectifs**	**SANS** activité sympathomimétique intrinsèque	- **Bisoprolol** (Bisoce®, Detensiel®) - **Bétaxolol** - **Métoprolol** (Lopressor®) - **Aténolol** (Ternomine®) → oral ou IV - **Nébivolol** (Temerit®) → vasodilatateur - **Esmolol**
	AVEC activité sympathomimétique intrinsèque	- **Acébutolol** (Sectral®) - **Céliprolol** (Célectol®) → vasodilatateur

	SYSTÉMIQUES **Non cardio-sélectifs**	**AVEC** activité sympathomimétique intrinsèque	- **Cartéolol** (Mikelan®) → vasodilatateur - **Oxyprénolol** - **Pindolol**
		SANS activité sympathomimétique intrinsèque	- **Sotalol** (est un β-bloquant non sélectif particulier, prolongeant le potentiel d'action cardiaque en inhibant IKr et allongeant l'intervalle QTl : est utilisé comme antiarythmique) - **Nadolol** - **Propranolol** (Avlocardyl®) - **Labétalol** (Trandate®) → voie IV, α-bloquant - **Timolol** (Timacor®)
	COLLYRES	- **Bétaxolol** - **Cartéolol** - **Métipranolol** - **Timolol** - **Lévobunolol**	
Effets secondaires	Général	- Diarrhée, nausée - Insomnie, cauchemars (fréquents) - Impuissance, trouble de la libido - Psoriasis (exceptionnel) **Attention les BB ne sont pas responsables d'épisodes dépressifs**	
	Cardiaque	- **Bradycardie sinusale, asthénie (fréquents)** - Trouble de conduction : BSA, BAV, bloc intra-ventriculaire (rares) - Insuffisance cardiaque (rare)	
	Bronchique	- **Aggravation d'un asthme ou d'une BPCO** → Chez les patients BPCO avec pathologie cardiovasculaire, le rapport bénéfice/risque semble positif - **Bronchoconstriction** (rare)	
	Vasculaire	- **Refroidissement des extrémités, phénomène de Raynaud (fréquent),** spasme coronaire - **Aggravation d'une AOMI** → rapport bénéfice/risque favorable aux β1-sélectifs	
	Métabolique	- Modification du profil lipidique : ↘ **HDL,** ↗ **LDL,** ↗ **triglycérides** (risque athérogène mineur) - Prolongation/masquage des hypoglycémies chez les diabétiques sous sulfamides ou insuline (rare, surtout si non cardio-sélectif)	
	Remarque	Après administration sous forme de collyre, une absorption par les muqueuses oculaire et nasale est possible, pouvant entraîner les effets indésirables ci-dessus	
Contre-indication	- **Asthme** ou **BPCO sévères/décompensés** (mais balance bénéfice/risque à prendre en compte) - **Insuffisance cardiaque sévère à la phase aiguë** - **Bradycardie < 45 bpm** - **BAV 2 ou 3 non appareillé** - **AOMI** au stade d'**ischémie critique** des membres inférieurs (mais les cardiosélectifs ont une balance B/R favorable) - **Angor de Prinzmetal** - **Phénomène de Raynaud sévère** - **Infarctus du VD en phase aiguë avant revascularisation** - **BAV 1** (contre-indication relative) - **Phéochromocytome** (contre-indication relative) → Une aggravation d'une HTA sous β-bloquant doit faire rechercher un phéochromocytome (potentialisation de l'effet α-vasoconstricteur artériel) : association systématique d'un **α-bloquant**		
Interaction	- **Anti-arythmique I et III, vérapamil, diltiazem, digitaliques** : trouble de contractilité, trouble de conduction - **Antipsychotique, antidépresseur tricyclique** : potentialisation de l'effet antihypertenseur - **AINS** : antagonise l'effet anti-HTA des β-bloquants		

INHIBITEUR CALCIQUE

Inhibiteur calcique = antagoniste calcique : inhibiteur des canaux calciques voltage-dépendant de type L et diminution du flux calcique entrant dans la cellule musculaire lisse (vasodilatateur périphérique, coronaire et cérébral) et/ou le cardiomyocyte (effet inotrope, dromotrope et chronotrope négatif)
- A effet sélectif des canaux vasculaires : **dihydropyridine**
- A effet mixte vasculaire et cardiaque : **vérapamil** et **diltiazem**
➞ Le vérapamil a aussi un effet anti-arythmique de classe IV : ralentissement de l'activité sinusale et de la conduction auriculo-ventriculaire

Molécules	Dihydropyridine (-dipine)	- **Amlodipine** (Amlor®) - **Lercanidipine** (Lercan®) - **Nicardipine** (Loxen®) ➞ voie IV - **Nifédipine** (Chronadalate®) - Autres : **félodipine, isradipine, lacidipine, manidipine, nitrendipine**
	Benzothiazine	- **Diltiazem** (Monotildiem®)
	Phénylalkylamine	- **Vérapamil** (Isoptine®)
Indications		- Hypertension artérielle, en première intention - Angor stable - Vérapamil et diltiazem : Tachycardies jonctionnelles paroxystiques et certains tb du rythme supraventriculaires - Vérapamil : Post-infarctus en cas de contre-indication aux Bêta-bloquants - Nifédipine : traitement symptomatique du phénomène de Raynaud - Nimodipine : prévention des déficits neurologiques par vasospasme cérébral après hémorragie méningée
EI		- Par vasodilatation : **céphalées, vertiges, flush vasomoteur** - **Œdème des membres inférieurs** - Vérapamil : **constipation** - Diltiazem/vérapamil : **bradycardie**, **trouble de conduction** (BSA, BAV, bloc intra-ventriculaire), **insuffisance cardiaque** - Dihydropyridine de 1ère génération (nifédipine, nicardipine) **: tachycardie sinusale**
CI		- Vérapamil/diltiazem : BAV2 ou BAV3 non appareillés, insuffisance cardiaque, syndrome de WPW - Nifédipine, nicardipine : IDM à la phase aiguë, grossesse
Interactions		- **Antihypertenseur, diurétique, dérivé nitré, antipsychotique, antidépresseur** : majoration de l'effet hypotenseur - Dihydropyridines : éviter le jus de pamplemousse car risque de surdosage - Vérapamil/diltiazem : **inhibiteur puissant du CYP3A4** ➞ augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4 (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, atorvastatine, simvastatine…) - Vérapamil : . **Inhibiteur puissant du transporteur d'efflux PgP** : augmente la concentration plasmatique de dabigatran . **Anti-arythmique de classe I et III, β-bloquant, digitalique** : trouble de contractilité, trouble de conduction - **Dantrolène** (myorelaxant) : association contre-indiquée

ANTI-HYPERTENSEURS DE 2nde INTENTION

- **α-bloquant** = antagoniste compétitif des récepteurs α1-adrénergiques des catécholamines : ↘ résistances vasculaires
- **Antihypertenseur central** = diminution de la décharge sympathique des centres vasopresseurs du tronc cérébral : agoniste des récepteurs α2-adrénergiques centraux (**clonidine**, **méthyldopa**) ou agoniste des récepteurs imidazoliniques (**moxonidine, rilménidine**)
- **Inhibiteur de la rénine** : bloqueur du système rénine-angiotensine de 2nde intention
Mais aussi diurétiques de l'anse et épargneurs de potassium (voir ci-dessous).

Molécules	**α-bloquant**	- **Doxazosine** - **Prazosine** (Alpress®, Minipress®) - **Urapidil** (Eupressyl®, Mediatensyl®) ➞ oral ou IV	Effets indésirables - **Hypotension orthostatique** - **Réponse importante à la 1ère dose**
	Antihypertenseur central	- **Clonidine** (Catapressan®) ➞ par voie IV - **Méthyldopa** (Aldomet®) ➞ femme enceinte - **Monoxidine** (Physiotens®) - **Rilménidine** (Hyperium®)	- **Sécheresse buccale** - **Somnolence**, **trouble de la vigilance** - **Hypotension orthostatique** - **Impuissance** - **Syndrome dépressif**
	Inhibiteur de rénine -kiren	- **Aliskirène** (Rasilez®)	- EI des bloqueurs du SRA - **Diarrhées**
	Ouvreur des canaux K-ATP	- **Minoxidil** (Lonoten®)	

DIURÉTIQUE DE L'ANSE

Effet natriurétique par **inhibition du co-transporteur NKCC2** [*Na-K-Cl cotransporter*] au niveau de la **branche ascendante large de Henlé**
Effets associés : **perte rénale de calcium et de magnésium, perte rénale de potassium et alcalose métabolique**

Indications	- **Œdèmes** d'origine cardiaque, rénale (notamment syndrome néphrotique) ou hépatique (le plus souvent alors en association avec un diurétique épargneur de potassium) - **Insuffisance cardiaque** - **Hypertension artérielle** chez les patients insuffisants rénaux chroniques en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de la créatinine est **< 30 ml/min**), donc anti-hypertenseur de **2nd intention**
Mol.	- **Pirétanide** (Eurelix®) - **Furosémide** (lasilix®)
EI	- Hypokaliémie, alcalose métabolique, hyponatrémie, hyperuricémie, déplétion volémique - Intolérance au glucose, augmentation des triglycérides - Réaction immuno-allergique - Acouphènes, surdité - Hypomagnésémie
CI	- Hypersensibilité - Obstruction sur les voies urinaires, hypokaliémie, hypovolémie - **Hépatite** aiguë, insuffisance hépatocellulaire sévère (furosémide) - **Grossesse** et allaitement
Interact.	- Médicaments allongeant l'**intervalle QT** (risque de torsade de pointe) - **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie - AINS, bloqueurs du système rénine angiotensine : risque d'insuffisance rénale aiguë

DIURÉTIQUE ÉPARGNEUR DE POTASSIUM

Diurétiques épargneurs de potassium, deux mécanismes d'action selon la molécule :
. **Inhibition du canal sodium épithélial** (*spironolactone*)

Indications	Diurétiques épargneurs de potassium : . Inhibiteur ENaC (amiloride) : En association avec les diurétiques thiazidiques ou de l'anse, pour prévenir la déplétion potassique ; **ascite et œdèmes des cirrhotiques** Antagoniste des récepteurs de l'aldostérone : . **Hyperaldostéronisme** secondaire à un traitement diurétique ou à un état œdémateux . **HTA essentielle** et **HTA résistante** (après utilisation d'une trithérapie antihypertensive validée à bonne dose et mesures hygiéno-diététiques) . **Insuffisance cardiaque** stade III ou IV, en association avec un diurétique de l'anse, un inhibiteur de l'enzyme de conversion . Thérapeutique adjuvante de la **myasthénie** pour réduire les besoins en potassium
Mol.	- **Spironolactone** (Aldactone®) - **Amiloride** (Modamide®)
EI	- **Hyperkaliémie**, acidose métabolique - **Gynécomastie**, impuissance, irrégularité menstruelle, troubles de la libido - Réaction immuno-allergique
CI	Hypersensibilité, hyperkaliémie, insuffisance rénale sévère ou aiguë, grossesse, allaitement
Interactions	- Médicaments **hyperkaliémants** (ciclosporine, tacrolimus, bloqueurs du système rénine angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, trimethoprime), en particulier chez le patient diabétique et/ou insuffisant cardiaque chez qui le risque d'hyperkaliémie est plus élevé - **Lithium** : risque d'augmentation de la lithémie - **Anti-inflammatoire non stéroïdiens, bloqueurs du système rénine angiotensine** : risque d'insuffisance rénale aiguë